

VU Research Portal

Food for thought: Novel insights into childhood ADHD

Bergwerff, C.E.

2017

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Bergwerff, C. E. (2017). *Food for thought: Novel insights into childhood ADHD*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

NEDERLANDSE SAMENVATTING
Summary in Dutch

ACHTERGROND

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), of aandachtsdeficiëntie-/hyperactiviteitstoornis in het Nederlands, is een van de meest voorkomende psychiatrische stoornissen bij kinderen (Costello, Mustillo, Erkanli, Keeler, & Angold, 2003). ADHD is de benaming van een persistent patroon van onoplettendheid en/of hyperactiviteit-impulsiviteit, dat niet passend is bij de leeftijd. Om aan de diagnose ADHD te voldoen, moeten ten minste zes symptomen van onoplettendheid en/of ten minste zes symptomen van hyperactiviteit-impulsiviteit aanwezig zijn. Aanvullende criteria voor de diagnose zijn dat deze symptomen zich in meerdere situaties voordoen en belemmerend zijn voor het dagelijks functioneren (American Psychiatric Association, 2013). De wereldwijde prevalentie van ADHD onder kinderen wordt geschat op 5,9 procent (Willcutt, 2012). In **hoofdstuk 1** wordt uitgebreider op de prevalentie ingegaan, net zoals op de etiologie en op de beperkingen in het dagelijks functioneren die worden geassocieerd met ADHD.

Etiologie

Er zijn verschillende theorieën omtrent de oorzaken van ADHD ontwikkeld en getoetst in de afgelopen decennia. Een van de overheersende theorieën omtrent de etiologie van ADHD is gebaseerd op een model waarin (interacties tussen) meerdere genetische risicofactoren en omgevingsfactoren de gevoeligheid voor het ontwikkelen van ADHD vergroten (Faraone et al., 2015; Faraone et al., 2005). De meerderheid van de genen die aan ADHD worden gerelateerd, zijn genen die betrokken zijn bij het transport en de binding van de neurotransmitters dopamine en serotonine. Dit kan een verklaring vormen voor afwijkende dopamineconcentraties die zijn gevonden bij mensen met ADHD (Oades, 2008) en voor afwijkende serotonineconcentraties bij sommige mensen met ADHD (Oades, 2010). Genetische risicofactoren kunnen het ontstaan van ADHD echter niet volledig verklaren, wat leidt tot de veronderstelling dat de gevoeligheid voor ADHD afhankelijk is van een complex samenspel van zowel genetische als niet-genetische risicofactoren (Thapar, Cooper, Eyre, & Langley, 2013). Niet-genetische risicofactoren voor ADHD die in de afgelopen decennia zijn onderzocht, zijn onder andere afwijkingen in het metabolisme of voedingspatroon bij kinderen.

Metabole risicofactoren

Er zijn verschillende metaboliëten onderzocht die mogelijk inzicht kunnen bieden in oorzaken van ADHD (Scassellati, Bonvicini, Faraone, & Gennarelli, 2012). Hierbij

zijn verschillende metaboliëten in urine, serum, plasma en speeksel gevonden die in afwijkende mate aanwezig zijn bij kinderen met ADHD. De effecten van deze biomarkers zijn echter klein en het is onduidelijk in hoeverre deze afwijkende concentraties specifiek voor ADHD zijn (Scassellati et al., 2012). Een van de doelen van dit proefschrift is om nieuwe potentiële biomarkers voor ADHD te onderzoeken. Dit kan inzicht bieden in metabole risicofactoren voor ADHD. In **hoofdstuk 2 en 3** van dit proefschrift wordt onderzocht of de aminozuren tryptofaan, tyrosine, fenylalanine en homocysteïne in afwijkende concentraties aanwezig zijn bij kinderen met ADHD. Om te bepalen wanneer men kan spreken van afwijkende concentraties is in **hoofdstuk 6** een onderzoek naar normaalwaarden van deze aminozuren beschreven.

Risicofactoren op het gebied van voeding

Andere theorieën omtrent de oorzaken van ADHD zijn gericht op afwijkingen in het voedingspatroon van mensen met ADHD (Banerjee, Middleton, & Faraone, 2007). Er is enige evidentie voor tekorten aan bepaalde voedingsstoffen bij mensen met ADHD, met significante bevindingen voor zink (Toren et al., 1996), folaat (Durá-Travé & Gallinas-Victoriano, 2014), ijzer (Konofal, Lecendreux, Arnulf, & Mouren, 2004) en omega-6-vetzuren (Ng, Meyer, Reece, & Sinn, 2009). Hoewel er meer onderzoek op dit gebied nodig is, biedt deze evidentie onderbouwing voor interventies op het gebied van voeding voor ADHD (Hurt, Arnold, & Lofthouse, 2011). In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift wordt onderzocht of kinderen met ADHD een verlaagde inname van eiwit hebben, gezien de aminozuren tryptofaan, tyrosine en fenylalanine bestanddelen zijn van eiwit in voeding. Een verlaagde inname van eiwit, in combinatie met afwijkende aminozuurconcentraties bij kinderen met ADHD, zou daarmee kunnen duiden op een risicofactor voor ADHD op het gebied van voeding. In **hoofdstuk 3** wordt onderzocht of kinderen met ADHD een verlaagde inname hebben van vitamine B12 en folaat, omdat deficiënties van vitamine B12 en folaat leiden tot verhoogde concentratie homocysteïne in het bloed. Een verlaagde inname van vitamine B12 en folaat, in combinatie met afwijkende homocysteïneconcentratie bij kinderen met ADHD, zou eveneens kunnen duiden op een risicofactor voor ADHD op het gebied van voeding.

Neurocognitieve risicofactoren

In de afgelopen jaren is getracht om neurocognitieve endofenotypes te ontdekken die mediëren tussen genetische risicofactoren bij ADHD en de symptomen van ADHD op gedragsniveau (Castellanos & Tannock, 2002; Willcutt, Doyle, Nigg, Faraone, &

APPENDIX

Pennington, 2005). Genetische risicofactoren hebben een negatieve invloed op de structuur en het functioneren van de hersenen van kinderen met ADHD, wat vervolgens kan zorgen voor beperkingen in het neurocognitief functioneren (Faraone et al., 2015). ADHD wordt geassocieerd met verschillende neurocognitieve deficiënties, zoals beperkingen in het werkgeheugen (Willcutt et al., 2005) en de inhibitiecontrole (Barkley, 1997; Willcutt et al., 2005). Steeds meer onderzoek richt zich op neurocognitieve profielen, waarbij de focus niet ligt op één neurocognitieve factor, maar op meerdere neurocognitieve domeinen. Meerdere onderzoeken hebben aangetoond dat er verschillende neurocognitieve profielen kunnen worden gevonden binnen een ADHD-groep (Fair, Bathula, Nikolas, & Nigg, 2012; Mostert et al., 2015; Van Hulst, De Zeeuw, & Durston, 2015). Dit ondersteunt de gedachte dat ADHD etiologisch een heterogene stoornis is, waarbij meerdere routes op het gebied van neurocognitieve deficiënties de ADHD-symptomen op gedragsniveau kunnen verklaren. In **hoofdstuk 4** wordt getracht meer inzicht te verkrijgen in neurocognitieve profielen bij kinderen met ADHD.

Beperkingen in het dagelijks leven

Behalve met de last van ADHD-symptomen worden kinderen met ADHD vaak geconfronteerd met verschillende andere beperkingen in het dagelijks leven. Voorbeelden van beperkingen die met ADHD worden geassocieerd zijn onder andere gedragsproblemen (Gillberg et al., 2004; Jensen, Martin, & Cantwell, 1997), slaapproblemen (Corkum, Tannock, & Moldofsky, 1998), onderpresteren op school (Loe & Feldman, 2007), sociale problemen (McQuade & Hoza, 2008) en moeite met emotieherkenning (Shaw, Stringaris, Nigg, & Leibenluft, 2014). In **hoofdstuk 4** wordt onderzocht of bepaalde neurocognitieve profielen bij kinderen met ADHD een risico vormen voor comorbide gedragsproblemen, onderpresteren op school en sociale problemen. In **hoofdstuk 5** worden slaapproblemen bij kinderen met ADHD onderzocht. In **hoofdstuk 7** wordt de ontwikkeling van een nieuwe emotieherkenningstaak beschreven, waarin gebruik wordt gemaakt van foto's van kindergezichten die emoties in verschillende intensiteitsniveaus laten zien.

ONDERZOEKSONTWERP

De resultaten die in dit proefschrift worden beschreven, zijn gebaseerd op twee onderzoeken die tussen februari 2013 en juli 2014 zijn uitgevoerd. Onderzoek 1 is een patiënt-controleonderzoek, waarbij 83 kinderen met ADHD in de leeftijd van 6 tot 13 jaar werden vergeleken met 72 kinderen zonder ontwikkelingsstoornis. De resultaten van

dit onderzoek zijn beschreven in **hoofdstuk 2 tot en met 5**. De groep kinderen zonder ontwikkelingsstoornis ($n=72$) werd geselecteerd uit een representatieve steekproef schoolgaande kinderen ($n=104$). Deze steekproef wordt beschreven in **hoofdstuk 6**. In **hoofdstuk 7** zijn de resultaten van een cross-sectioneel onderzoek beschreven, waarvoor een tweede representatieve steekproef schoolgaande kinderen ($n=75$) werd geworven.

BELANGRIJKSTE RESULTATEN

Met dit proefschrift wordt getracht nieuwe inzichten in ADHD te bieden, door een breed scala aan onderwerpen te bespreken die relevant zijn rondom ADHD. Hieronder worden de belangrijkste resultaten uit **hoofdstuk 2 tot en met 7** van dit proefschrift samengevat (zie ook Tabel S1 voor een overzicht). Vervolgens worden de bevindingen kritisch geëvalueerd en worden nieuwe richtingen voor toekomstig onderzoek verkend.

De belangrijkste doelstelling van **hoofdstuk 2** is om te onderzoeken of kinderen met ADHD verlaagde concentraties aromatische aminozuren in bloeddruppels hebben. Daarnaast is een belangrijk doel om te onderzoeken of de aromatische aminozuurconcentraties in bloeddruppels verband houden met de symptomen van ADHD. Aromatische aminozuren zijn bestanddelen van eiwitten in voeding die betrokken zijn bij de biosynthese van serotonine en dopamine. Derhalve kunnen afwijkende aromatische aminozuurconcentraties bijdragen aan veranderde dopamineniveaus in ADHD (Oades, 2008) en afwijkende postsynaptische serotonineconcentraties in sommige individuen met ADHD (Oades, 2010). De hypothese voor **hoofdstuk 2** is dat verlaagde concentraties tryptofaan, tyrosine en fenylalanine in het bloed bijdragen aan de expressie van ADHD symptomen. Vanuit bestaande literatuur is er inconsistent bewijs voor de relatie tussen aromatische aminozuren en ADHD. De onderzoeken die eerder werden gedaan naar dit onderwerp zijn veelal verouderd en kennen belangrijke methodologische tekortkomingen (Baker et al., 1991; Bornstein et al., 1990; Comings, 1990; Hoshino, Ohno, & Yamamoto, 1985; Oades, Dauvermann, Schimmelmann, Schwarz, & Myint, 2010). Om meer inzicht te krijgen in de mogelijke rol van aromatische aminozuren bij ADHD wordt hier onderzoek naar gedaan in **hoofdstuk 2**. Verder wordt verkend of afwijkende concentraties tryptofaan, tyrosine en fenylalanine gerelateerd zijn aan verlaagde inname van eiwit of aan afwijkende excretie van aminozuren, wat zichtbaar zou zijn in verhoogde aminozuurconcentraties in urine. Aan het huidige onderzoek hebben 83 kinderen met ADHD (75 procent jongens) en 72 kinderen zonder ontwikkelingsstoornis (51 procent jongens) in de leeftijd van 6 tot 13 jaar deelgenomen.

APPENDIX

Aromatische aminozuurconcentraties werden bepaald in bloeddruppels en in 18-uurs urine. De ouders van de kinderen hielden een voedingsdagboek van hun kind bij, om de inname van eiwit te bepalen. Aan de hand van ouder- en leerkrachtvragenlijsten werden ADHD-symptomen gemeten. In tegenstelling tot de hypothese en tot de resultaten uit eerder onderzoek (Baker et al., 1991; Bornstein et al., 1990; Comings, 1990), werden in het huidige onderzoek geen verschillen gevonden in de concentraties tryptofaan, tyrosine en fenylalanine in bloeddruppels tussen kinderen met ADHD en kinderen zonder ontwikkelingsstoornis. Een verlaagde concentratie (<16^e percentiel) van aromatische aminozuren in bloeddruppels vormde geen risicofactor voor de diagnose ADHD. In de gecombineerde groep kinderen met ADHD en kinderen zonder ontwikkelingsstoornis werden geen relaties gevonden tussen aromatische aminozuurconcentraties in bloeddruppels en ADHD-symptomen. Er was geen verschil tussen de groep kinderen met ADHD en de groep kinderen zonder ontwikkelingsstoornis op het gebied van eiwitinname of aromatische aminozuurconcentraties in urine. Ook werd er geen verband gevonden tussen aromatische aminozuurconcentraties in bloeddruppels enerzijds en eiwitinname of aromatische aminozuurconcentraties in urine anderzijds.

Het doel van **hoofdstuk 3** is om te onderzoeken of verhoogde homocysteïneconcentraties gerelateerd zijn aan ADHD bij kinderen. Hoge concentraties homocysteïne kunnen nadelig zijn voor neurocognitief functioneren, omdat hoge concentraties kunnen zorgen voor schade aan het DNA, verstoorde methylering, celdood, of een veranderde werking van glutamaatreceptoren (Mattson & Shea, 2003). Een tekort aan folaat of vitamine B12 leidt tot verhoogde concentraties homocysteïne in het bloed, omdat de conversie van homocysteïne naar methionine afhankelijk is van de cofactoren folaat en vitamine B12 (Mattson & Shea, 2003). Homocysteïne is in verband gebracht met neurocognitief functioneren bij patiënten met neurodegeneratieve stoornissen (Teunissen et al., 2005), bij gezonde ouderen (Garcia & Zanibbi, 2004) en bij psychiatrische patiënten (Dias, Brissos, Cardoso, Andreazza, & Kapczinski, 2009; Ford, Flicker, Singh, Hirani, & Almeida, 2013). Het is opvallend dat de neurocognitieve factoren die gerelateerd lijken aan homocysteïneconcentraties (werkgeheugen, interferentiecontrole en aandacht) (Dias et al., 2009; Teunissen et al., 2005) precies de neurocognitieve factoren zijn die bij (sommige) kinderen met ADHD beperkt zijn (Mullane, Corkum, Klein, & McLaughlin, 2009; Tamm et al., 2012; Willcutt et al., 2005). De rol van homocysteïneconcentraties bij neurocognitieve beperkingen werd nog niet onderzocht bij kinderen met ADHD. In **hoofdstuk 3** is de hypothese dat kinderen met ADHD

verhoogde homocysteïneconcentraties hebben in vergelijking met kinderen zonder ontwikkelingsstoornis. Onderzocht wordt of homocysteïneconcentraties bij kinderen met ADHD (a) positief gerelateerd zijn aan ADHD-symptomen, (b) negatief gerelateerd zijn aan neurocognitief functioneren, wat een verdere onderbouwing zou vormen voor de rol van homocysteïne bij ADHD en (c) negatief gerelateerd zijn aan de inname van folaat en vitamine B12, wat zou duiden op een risicofactor voor ADHD op het gebied van voeding. Homocysteïneconcentraties in bloeddruppels werden bepaald bij 55 kinderen met ADHD en 54 kinderen zonder ontwikkelingsstoornis, allen in de leeftijd van 6 tot 13 jaar. Aan de hand van ouder- en leerkrachtvragenlijsten werden ADHD-symptomen gemeten. Neurocognitief functioneren werd bepaald aan de hand van verschillende computertaken. Verbaal werkgeheugen werd gemeten met behulp van de Cijferreeksaak, visuospatieel werkgeheugen met de Rastertaak en interferentiecontrole, variabiliteit in reageren en momenten van aandachtsverlies middels de Flankertaak. Dagelijkse inname van folaat en vitamine B12 middels voeding werd bepaald met behulp van voedingsdagboeken. In tegenstelling tot de hypothese werd in het huidige onderzoek noch een verschil in homocysteïneconcentraties tussen kinderen met ADHD en kinderen zonder ontwikkelingsstoornis gevonden, noch een verband tussen homocysteïneconcentraties en ADHD-symptomen. Verder werd geen bewijs gevonden voor de bijdrage van homocysteïne aan neurocognitieve deficiënties bij kinderen met ADHD. Ook lieten de resultaten geen significante verbanden tussen homocysteïne en de inname van folaat en vitamine B12 zien, of een verlaagde inname van folaat en vitamine B12 bij kinderen met ADHD.

Hoofdstuk 4 heeft als belangrijk doel te onderzoeken welke neurocognitieve profielen kunnen worden onderscheiden bij kinderen met ADHD. Drie eerdere onderzoeken hebben *community detection*-procedures toegepast op groepen kinderen of volwassenen met ADHD en vonden daarbij meerdere aparte neurocognitieve profielen (Fair et al., 2012; Mostert et al., 2015; Van Hulst et al., 2015). De karakteristieken van de neurocognitieve profielen die werden gevonden verschilden echter tussen de drie onderzoeken, omdat bij ieder onderzoek een andere selectie van neurocognitieve maten werd gebruikt. Doordat er verschillende neurocognitieve constructen werden gemeten en er verschillende instrumenten werden gebruikt om hetzelfde neurocognitieve construct te meten, is het niet mogelijk om conclusies te trekken over het aantal en de aard van de neurocognitieve profielen die aan de basis liggen van ADHD. Een ander doel van **hoofdstuk 4** is om de klinische waarde van neurocognitieve profielen te toetsen, door te onderzoeken in

APPENDIX

hoeverre neurocognitieve profielen in de ADHD-groep gerelateerd zijn aan problemen die vaak bij kinderen met ADHD worden gevonden, waaronder externaliserend gedrag, sociale problemen en onderpresteren op school. Voor dit onderzoek werden bij 81 kinderen met ADHD en 71 kinderen zonder ontwikkelingsstoornis neurocognitieve data verzameld. Bij deze kinderen werden de Cijferreekstaak, Rastertaak, Flankertaak en Kinderemotietaak afgenomen, om verbaal en visuospatieel geheugen, verbaal en visuospatieel werkgeheugen, interferentiecontrole, verwerkingssnelheid, variabiliteit in reageren, momenten van aandachtsverlies en emotieherkenning te meten. Een factoranalyse werd uitgevoerd, wat resulteerde in een passend model bestaande uit zes latente factoren: geheugen, interferentiecontrole, verwerkingssnelheid, variabiliteit in reageren, momenten van aandachtsverlies en emotieherkenning. Deze factoren werden gebruikt voor *community detection* bij zowel de ADHD-groep als de groep kinderen zonder ontwikkelingsstoornis. De resultaten hiervan lieten vier verschillende neurocognitieve subgroepen in ADHD-groep zien, die alle een uniek neurocognitief profiel hadden. Eén subgroep werd gekenmerkt door zwakke interferentiecontrole, één door trage verwerkingssnelheid, één door zwakke emotieherkenning en één door veel momenten van aandachtsverlies en snelle verwerkingssnelheid. Drie van deze neurocognitieve profielen werden ook gevonden in de groep kinderen zonder ontwikkelingsstoornis. Hierbij lieten de kinderen met ADHD bij alle drie de profielen over het algemeen een zwakkere neurocognitieve prestatie zien. Per profiel hadden de kinderen met ADHD een lagere score op een tot vier neurocognitieve factoren. In de controlegroep werd geen neurocognitieve subgroep met een profiel gekenmerkt door veel momenten van aandachtsverlies en snelle verwerkingssnelheid gevonden. De resultaten toonden geen verschillen tussen de vier neurocognitieve subgroepen in de ADHD-groep op maten van externaliserend, sociaal en schools functioneren.

Het belangrijkste doel van **hoofdstuk 5** is meer inzicht te verkrijgen in slaapproblemen bij kinderen met ADHD, op basis van objectieve metingen van slaapkwaliteit en -kwantiteit. Een meta-analyse van onderzoeken gebaseerd op subjectieve metingen van slaapkwaliteit (vragenlijsten ingevuld door ouders) toont aan dat kinderen met ADHD meer weerstand vertonen bij het naar bed gaan, meer moeite hebben in slaap te vallen, vaker 's nachts wakker worden, moeite hebben met opstaan en meer ademhalingsproblemen hebben tijdens het slapen in vergelijking met kinderen zonder ontwikkelingsstoornis. Een kanttekening bij deze resultaten is de heterogeniteit in bevindingen, waarbij sommige onderzoeken uit de meta-analyse geen significante bevindingen tonen (Cortese,

Faraone, Konofal, & Lecendreux, 2009). Recent is er een meta-analyse gepubliceerd die gebaseerd is op onderzoeken bij kinderen met ADHD die geen medicatie gebruiken, waarbij actigrafie werd gebruikt om op objectieve wijze slaapproblemen te meten. Deze meta-analyse laat eveneens zien dat kinderen met ADHD meer moeite hebben in slaap te vallen en een verminderde slaapefficiëntie hebben, maar ook hierbij is er sprake van heterogeniteit in bevindingen (De Crescenzo et al., 2016). Het feit dat het bewijs voor slaapproblemen bij kinderen met ADHD inconsistent is, kan mogelijk verklaard worden door versturende invloeden van comorbide internaliserende en externaliserende problemen en van lage socio-economische status (SES) op de resultaten van eerder onderzoek. Voor het onderzoek in **hoofdstuk 5** werden slaapkwaliteit en -kwantiteit bij 63 medicatievrije kinderen met ADHD en 61 kinderen zonder ontwikkelingsstoornis gemeten met behulp van actigrafie. De resultaten toonden dat medicatievrije kinderen met ADHD niet verschillen van kinderen zonder ontwikkelingsstoornis op het gebied van slaapkwaliteit of -kwantiteit. ADHD-symptomen waren niet gerelateerd aan enige maat van kwaliteit of kwantiteit van slaap in de ADHD-groep. Er werd geen modererende rol van lage SES op de relatie tussen ADHD-symptomen en slaapproblemen gevonden. Moderatieanalyses lieten wel interactie-effecten zien tussen ADHD-symptomen en internaliserend en externaliserend gedrag op tijd in bed, totale slaaptijd en gemiddelde duur van slaapepisodes. Deze effecten zijn niet eenvoudig te interpreteren wanneer wordt gekeken naar de slaappatronen van kinderen met ADHD en (sub)klinische niveaus van comorbide psychiatrische symptomen in vergelijking met de slaappatronen van kinderen met ADHD zonder dergelijke comorbiditeiten. De resultaten laten echter wel zien dat er een complex samenspel is van ADHD-symptomen en comorbide internaliserende en externaliserende problemen, wat mogelijk voor een deel de heterogeniteit in de literatuur op het gebied van slaapkwaliteit en -kwantiteit bij kinderen met ADHD verklaart.

Het doel van **hoofdstuk 6** is het bieden van referentiewaarden voor kinderen voor de concentraties homocysteïne, tryptofaan, tyrosine en fenylalanine in bloeddruppels. In de afgelopen decennia is het gebruik van bloeddruppels om aminozuurconcentraties te meten toegenomen, met name bij de screening van pasgeboren baby's (Fingerhut & Olgemöller, 2009; Zytkevich et al., 2001). Het verzamelen van bloeddruppels middels een vingerprik is minder invasief voor kinderen dan bloedafname middels venapunctie. Het meten van aminozuren in bloeddruppels is voldoende robuust en stabiel voor diagnostische doeleinden (Chace, Sherwin, Hillman, Lorey, & Cunningham, 1998; Kand'ár & Žáková, 2009; Rashed et al., 1997). Een ander voordeel van de bloeddruppeltechniek is

APPENDIX

dat de vingerprik ook in niet-klinische omgevingen (zoals thuis en op school) kan worden afgenomen, aangezien de bloeddruppel bij kamertemperatuur bewaard kan worden en via de reguliere post kan worden verzonden. Analyse van aminozuurconcentraties in het bloed van kinderen wordt regelmatig ingezet in de klinische praktijk voor diagnostische doeleinden en om beslissingen rondom behandeling te nemen (Lepage et al., 2006). Adequate referentiewaarden zijn vereist om te bepalen wanneer aminozuurconcentraties afwijkend zijn en zijn daarmee essentieel voor besluitvorming in de klinische praktijk. Er zijn publicaties van referentiewaarden voor aminozuurconcentraties in bloeddruppels bij baby's beschikbaar (Rashed et al., 1997; Zytkovicz et al., 2001). Er zijn echter geen publicaties van referentiewaarden voor aminozuurconcentraties in bloeddruppels bij schoolgaande kinderen bekend. In het onderzoek van **hoofdstuk 6** zijn daarom bloeddruppels verzameld bij een steekproef van 104 kinderen in de leeftijd van 6 tot 12 jaar (52 procent jongens). Concentraties homocysteïne, tryptofaan, tyrosine en fenylalanine in bloeddruppels werden bepaald op basis van *positive electrospray liquid chromatography–tandem mass spectrometry*. Onderzocht werd of er invloeden waren van leeftijd en geslacht op de aminozuurconcentraties, om rekening te houden met effecten van leeftijd (Held, White, & Pasquali, 2011; Lepage, McDonald, Dallaire, & Lambert, 1997; Van Beynum et al., 2005; Venta, Prieto, & Alvarez, 2002) en geslacht (Jung & Adeli, 2009) op het aminozuurmetabolisme bij kinderen. De resultaten toonden geen effecten van leeftijd of geslacht op aminozuurconcentraties. Hierdoor was het mogelijk om referentiewaarden voor concentraties homocysteïne, tryptofaan, tyrosine en fenylalanine in bloeddruppels te bepalen voor de hele groep kinderen in de leeftijd van 6 tot 12 jaar. Referentiewaarden werden vastgesteld gebaseerd op het 5^e en het 95^e percentiel, wat gebruikelijk is in een steekproef van de populatie (Refsum et al., 2004). Daarnaast werden referentiewaarden gebaseerd op het 10^e en het 90^e percentiel getoond, wat stabielere maten zijn in een normatieve steekproef met een bescheiden omvang (Lepage et al., 1997).

Tot slot is het doel van **hoofdstuk 7** om ontwikkelingseffecten bij basisschoolkinderen in gezichtsemotieherkenning te onderzoeken. De resultaten van eerder onderzoek op dit gebied zijn inconsistent voor wat betreft de mate waarin er ontwikkeling optreedt gedurende de jeugd (Herba & Phillips, 2004). Een mogelijke verklaring voor verschillen tussen onderzoeken naar de ontwikkeling van gezichtsemotieherkenning is dat deze ontwikkeling verschilt per emotie (Mancini, Agnoli, Baldaro, Ricci Bitti, & Surcinelli, 2013; Rodger, Vizioli, Ouyang, & Caldara, 2015). Verder kunnen geslacht en IQ een rol spelen bij

de ontwikkeling van emotieherkenning, gezien de evidentie voor een kleine voorsprong van meisjes in gezichtsemotieherkenning ten opzichte van jongens (McClure, 2000) en voor een effect van IQ op emotieherkenning (Buitelaar, Van der Wees, Swaab-Barneveld, & Van der Gaag, 1999). De inconsistente resultaten tussen onderzoeken kunnen verder mogelijk verklaard worden door het gebruik van verschillende onderzoeksmethoden. Terwijl sommige paradigmata statische foto's met een hoge uitdrukkingintensiteit gebruiken (e.g., Lawrence, Campbell, & Skuse, 2015; Mancini et al., 2013), worden in andere paradigmata foto's variërend van een zeer lage uitdrukkingintensiteit tot een zeer hoge uitdrukkingintensiteit gebruikt (e.g., Herba, Landau, Russell, Ecker, & Phillips, 2006; Thomas, De Bellis, Graham, & LaBar, 2007). Inconsistenties in de literatuur over de ontwikkeling van gezichtsemotieherkenning zijn mogelijk ook ontstaan door verschillen in het gebruik van foto's van ofwel kinderen ofwel volwassenen. Bij de meeste onderzoeken naar emotieherkenning bij kinderen werden foto's van volwassenen gebruikt, gebaseerd op de gevalideerde fotoset Ekman-Friesen Pictures of Facial Affect (e.g., Herba et al., 2006; Lawrence et al., 2015). Kinderen zijn mogelijk beter in het herkennen van emoties in kindergezichten dan in het herkennen van emoties in gezichten van volwassenen, vanwege de zogenaamde eigen-leeftijd-*bias* (Hills & Lewis, 2011; Proietti, Macchi Cassia, & Mondloch, 2015). Bij kinderen is met name de vaardigheid in het herkennen van emoties in het gezicht van leeftijdsgenoten belangrijk voor de sociale interactie met andere kinderen (Nowicki & Mitchell, 1998). Het doel van **hoofdstuk 7** is het onderzoeken van effecten van uitdrukkingintensiteit, emotieconditie, leeftijd, geslacht en IQ op gezichtsemotieherkenning bij basisschoolkinderen. Voor dit onderzoek is de Morphed Facial Emotion Recognition Task (MFERT) ontwikkeld, die bestaat uit foto's van kindergezichten die vier verschillende basisemoties tonen (boosheid, angst, blijheid en verdriet). Foto's met een zeer hoge uitdrukkingintensiteit (100 procent) werden gemengd met een foto met een neutrale uitdrukking (0 procent). Door het mengen van foto's ontstonden in totaal 240 stimuli die varieerden in emotionele intensiteit (10 tot 100 procent). De MFERT werd afgenomen in een steekproef van 75 basisschoolkinderen in de leeftijd van 6 tot 12 jaar (45 procent jongens). In alle emotionele condities werd een positief lineair effect gevonden van uitdrukkingintensiteit op accuratesse. Accuratesse was hoger voor blijde dan voor boze en bange uitdrukkingen. Herkenning van verdrietige uitdrukkingen was het zwakst. De resultaten toonden dat leeftijd positief gerelateerd was aan emotieherkenning op sommige (middel)hoge intensiteitsniveaus. Meisjes hadden een hogere accuratesse dan jongens bij gemiddelde intensiteitsniveaus, maar niet bij lage en hoge intensiteitsniveaus. IQ bleek niet gerelateerd aan gezichtsemotieherkenning.

Tabel S1. Samenvatting van de belangrijkste resultaten in dit proefschrift

Hoofdstuk	Deelnemers	Maten	Belangrijkste resultaten
2	83 kinderen met ADHD 72 kinderen zonder ontwikkelingsstoornis (Onderzoek 1)	<ul style="list-style-type: none"> Concentraties tryptofaan, tyrosine en fenylalanine in bloeddruppels ADHD-symptomen, beoordeeld door ouder en leerkracht (SWAN) Concentraties tryptofaan, tyrosine en fenylalanine in urine (18-uurs urine) Dagelijkse inname van eiwit middels voeding 	<ul style="list-style-type: none"> Geen groepsverschillen in concentraties tryptofaan, tyrosine en fenylalanine in bloeddruppels Aminozuurconcentraties in bloeddruppels niet gerelateerd aan ADHD-symptomen Geen groepsverschillen in aminozuurconcentraties in urine en inname van eiwit Aminozuurconcentraties in bloeddruppels niet gerelateerd aan aminozuurconcentraties in urine en inname van eiwit
3	55 kinderen met ADHD 54 kinderen zonder ontwikkelingsstoornis (Onderzoek 1)	<ul style="list-style-type: none"> Concentratie homocysteïne in bloeddruppels ADHD-symptomen, beoordeeld door ouder en leerkracht (SWAN) Verbaal werkgeheugen (Cijferreeksaak) Visuospatieel werkgeheugen (Rastertaak) Interferentiecontrole, variabiliteit in reageren en momenten van aandachtsverlies (Flankertaak) Dagelijkse inname van folaat en vitamine B12 middels voeding 	<ul style="list-style-type: none"> Geen groepsverschillen in concentratie homocysteïne in bloeddruppels Homocysteïneconcentratie niet gerelateerd aan ADHD-symptomen of aan neurocognitief functioneren Geen groepsverschillen in inname van folaat en vitamine B12 Inname van folaat en vitamine B12 niet gerelateerd aan homocysteïneconcentratie
4	81 kinderen met ADHD 71 kinderen zonder ontwikkelingsstoornis (Onderzoek 1)	<ul style="list-style-type: none"> Verbaal geheugen en verbaal werkgeheugen (Cijferreeksaak) Visuospatieel geheugen en visuospatieel werkgeheugen (Rastertaak) Interferentiecontrole, verwerkingssnelheid, variabiliteit in reageren en momenten van aandachtsverlies (Flankertaak) Emotieherkenning in kindergezichten (CERT) Externaliserend gedrag, beoordeeld door ouder en leerkracht (VvGK) Sociale acceptatie en afwijzing (sociometrische data) Sociale problemen, beoordeeld door ouder en leerkracht (CBCL/TRF) Begrijpend lezen, spelling en rekenen (CITO) 	<ul style="list-style-type: none"> Vier verschillende neurocognitieve subgroepen in ADHD-groep; één gekenmerkt door zwakke interferentiecontrole, één door trage verwerkingssnelheid, één door zwakke emotieherkenning en één door veel momenten van aandachtsverlies en snelle verwerkingssnelheid Drie verschillende neurocognitieve subgroepen in controlegroep, sterk lijkend op de profielen van de eerste drie subgroepen in de ADHD-groep In de controlegroep geen subgroep gekenmerkt door veel momenten van aandachtsverlies en snelle verwerkingssnelheid Zwakker neurocognitief functioneren in de ADHD-groep dan in de controlegroep op één tot vier factorscores per profiel Geen verschillen tussen de vier neurocognitieve subgroepen in de ADHD-groep op maten van externaliserend, sociaal en schools functioneren

Tabel S1. Vervolg

Hoofdstuk	Deelnemers	Maten	Belangrijkste resultaten
5	63 kinderen met ADHD 61 kinderen zonder ontwikkelings-stoornis (Onderzoek 1)	<ul style="list-style-type: none">• Tijd in bed, totale slaaptijd, nachtelijke motorische activiteit, duur van in slaap vallen, duur van opstaan in de ochtend, gemiddelde duur van waakepisodes en gemiddelde duur van slaapepisodes (actigrafie)• Internaliserend gedrag, beoordeeld door ouder en leerkracht (CBCL/TRF)• Externaliserend gedrag, beoordeeld door ouder en leerkracht (VVGK)	<ul style="list-style-type: none">• Geen groepsverschillen in de actigrafische maten• ADHD-symptomen niet gerelateerd aan kwaliteit of kwantiteit van slaap• Interactie-effecten tussen ADHD-symptomen enerzijds en internaliserend en externaliserend gedrag anderzijds op tijd in bed, totale slaaptijd en gemiddelde duur van slaapepisodes. Deze effecten zijn niet eenvoudig te interpreteren
6	104 kinderen uit een steekproef van schoolgaande kinderen (Onderzoek 1)	<ul style="list-style-type: none">• Concentraties homocysteïne, tryptofaan, tyrosine en fenylalanine in bloeddruppels	<ul style="list-style-type: none">• Leeftijd niet gerelateerd aan concentraties homocysteïne, tryptofaan, tyrosine en fenylalanine in bloeddruppels• Geen verschil tussen jongens en meisjes in concentratie van aminozuren• Referentiewaarden bepaald, gebaseerd op het 5^e, 10^e, 90^e en 95^e percentiel
7	75 kinderen uit een steekproef van schoolgaande kinderen (Onderzoek 2)	<ul style="list-style-type: none">• Herkenning van boze, blijde, bange en verdrietige uitdrukkingen in kindergezichten, in 10 intensiteitsniveaus (MFERT)• IQ (WISC-III)	<ul style="list-style-type: none">• In alle emotionele condities een positief lineair effect van uitdrukkingintensiteit op accuratesse• Accuratesse hoger voor blijde dan voor boze en bange uitdrukkingen. Herkenning van verdrietige uitdrukkingen is het zwakst• Leeftijd positief gerelateerd aan emotieherkenning op sommige (middel)hoge intensiteitsniveaus• Meisjes hebben hogere accuratesse dan jongens bij gemiddelde intensiteit, maar niet bij lage en hoge intensiteitsniveaus• IQ niet gerelateerd aan emotieherkenning

Afkortingen. ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; CBCL, Child Behavior Checklist; CERT, Children's Emotion Recognition Task; CITO, Centraal Instituut voor Toetsontwikkeling; MFERT, Morphed Facial Emotion Recognition Task; SWAN, Strengths and Weaknesses of ADHD-symptoms and Normal Behaviour rating scale; TRF, Teacher Rating Form; VVGK, Vragenlijst voor Gedragsproblemen bij Kinderen, WISC-III, Wechsler Intelligence Scale for Children.

ALGEMENE DISCUSSIE

Dit proefschrift heeft een aantal belangrijke inzichten in ADHD bij kinderen opgeleverd. Het voornaamste inzicht is dat de resultaten die in **hoofdstuk 2 en 3** beschreven worden erop wijzen dat afwijkende concentraties tryptofaan, tyrosine, fenylalanine en homocysteïne niet betrokken zijn bij de etiologie van ADHD. Dit onderzoek kan daardoor geen ondersteuning leveren voor de gedachte dat deze aminozuren biomarkers zijn voor ADHD of voor mogelijk nieuwe etiologische paden naar ADHD. Zoals in **hoofdstuk 1** nader is uiteengezet, is ADHD een klinisch heterogene stoornis. Het is daarom onwaarschijnlijk dat er een enkele etiologische verklaring zou worden gevonden voor de gehele ADHD-populatie. Het is echter niet uitgesloten dat afwijkingen in aminozuurconcentraties bij een deel van de kinderen met ADHD een rol spelen, in sommige meer homogene subgroepen van de ADHD-populatie. Het zou bijvoorbeeld kunnen dat alleen bij kinderen met ADHD die ernstige problemen hebben met executief functioneren afwijkende concentraties tyrosine en fenylalanine aanwezig zijn. Afwijkende concentraties van deze aminozuren hebben een negatieve invloed op de beschikbaarheid van dopamine. Een afwijkend functioneren van dopamine in de prefrontale cortex en het striatum lijkt het executief functioneren, waaronder volgehouden aandacht en interferentiecontrole, te beperken bij ADHD (Del Campo, Chamberlain, Sahakian, & Robbins, 2011; Oades, 2008). Deze hypothese wordt verder ondersteund door een meta-analyse die een verband laat zien tussen afwijkende fenylalanineconcentraties (die zorgen voor een tyrosinedeficiëntie) en beperkingen in het executief functioneren (Albrecht, Garbade, & Burgard, 2009). Dezelfde wijze van redenering volgend, kan men veronderstellen dat alleen kinderen met ADHD en een comorbide autismespectrumstoornis (ASS) verhoogde homocysteïneconcentraties hebben, vanwege het bewijs voor een verhoogd risico op zeer hoge homocysteïneconcentraties bij kinderen met ASS (Paşca et al., 2006; Puig-Alcaraz, Fuentes-Albero, Calderón, Garrote, & Cauli, 2015). Dit impliceert dat afwijkende aminozuurconcentraties niet aan ADHD zelf gerelateerd zijn, maar aan problemen die vaak tegelijkertijd met ADHD voorkomen. Deze resultaten benadrukken de complexiteit van het zoeken naar separate etiologische risicofactoren voor een stoornis die gekenmerkt wordt door een grote heterogeniteit. Onderzoek naar etiologische risicofactoren voor ADHD vereist daarom grote steekproeven, zodat er binnen de groep kinderen met ADHD analyses naar meer homogene subgroepen mogelijk zijn.

Er is een groeiende interesse naar biomarkers in de kinderpsychiatrie, met als doelen dat (a) de diagnostiek van psychiatrische stoornissen gebaseerd kan worden op biologische factoren en (b) er meer inzicht ontstaat in biologische factoren die invloed hebben op behandeluitkomsten. Een van de redenen waarom dergelijk onderzoek populair is, is de kritiek op huidige diagnostische procedures voor ADHD. Op dit moment wordt de diagnostiek van ADHD gebaseerd op voornamelijk subjectieve instrumenten (zoals vragenlijsten, interviews en observaties) die onvoldoende betrouwbaar en valide zijn (Faraone, Bonvicini, & Scassellati, 2014). Biomarkers worden gezien als meer objectieve instrumenten. Verder zouden biomarkers kunnen bijdragen aan preventie van ernstige gedragsproblemen, wanneer op basis van deze biomarkers kinderen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van psychiatrische stoornissen vroegtijdig worden geïdentificeerd (Singh & Rose, 2009). Het analyseren van aminozuurconcentraties in bloeddruppels van kinderen zou een relatief goedkope en weinig invasieve aanvulling zijn op de huidige diagnostische procedures, in tegenstelling tot het meten van biomarkers middels beeldvormende technieken (zoals MRI) en elektro-encefalografie (EEG). Tot op heden zijn er echter geen biomarkers voor ADHD gevonden die bruikbaar zijn voor de klinische praktijk, vanwege de beperkte sensitiviteit en specificiteit (Scassellati et al., 2012). Deze resultaten laten hetzelfde zien voor tryptofaan, tyrosine, fenylalanine en homocysteïne, wat suggereert dat deze aminozuren geen veelbelovende kandidaten voor nieuwe biomarkers voor ADHD zijn.

De bevinding dat de concentraties tryptofaan, tyrosine, fenylalanine en homocysteïne in bloeddruppels niet afwijkend zijn bij kinderen met ADHD, pleit tegen bepaalde voedingsinterventies voor ADHD. In eerder onderzoek werden de effecten van aromatische aminozuursupplementen op volwassenen met ADHD onderzocht, met wisselende resultaten (Nemzer, Arnold, Votolato, & McConnell, 1986; Reimherr, Wender, Wood, & Ward, 1987; Wood, Reimherr, & Wender, 1985; Zametkin, Karoum, Rapoport, Brown, & Wyatt, 1984). Nu er geen sprake lijkt van aromatische aminozuurdeficiënties bij ADHD, verklaart dit mogelijk waarom de resultaten van aminozuursupplementen op ADHD-symptomen wisselend zijn (Hurt et al., 2011). Evenzo pleiten deze resultaten niet voor een behandeling van kinderen met ADHD op basis van folaat (Ghanizadeh, Sayyari, & Mohammadi, 2013) of vitamine B12 (Ghanizadeh et al., 2013; Patel & Curtis, 2007), aangezien ADHD bij kinderen niet gerelateerd lijkt aan verhoogde homocysteïneconcentraties of aan verlaagde inname van folaat en vitamine B12. Deze implicatie is in lijn met de groeiende overtuiging dat interventies voor ADHD met

APPENDIX

voedingssupplementen mogelijk slechts effectief zijn voor individuen met tekorten aan voedingsstoffen (Hurt et al., 2011).

Een ander inzicht dat dit proefschrift biedt is dat problemen die vaak tegelijkertijd met ADHD voorkomen mogelijk niet aan ADHD zelf gerelateerd zijn, gebaseerd op de bevinding dat er geen slaapproblemen zijn bij medicatievrije kinderen met ADHD (**hoofdstuk 5**). Problemen die bij kinderen met ADHD voorkomen zijn mogelijk epifenomenen, ofwel nevenverschijnselen, die veroorzaakt worden door andere factoren die kenmerkend zijn voor ADHD, waaronder comorbide psychiatrische stoornissen en het gebruik van stimulantia. In dit proefschrift wordt de hypothese gesteld dat stimulantia een mediërende rol spelen bij slaapproblemen bij kinderen met ADHD, omdat eerder onderzoek liet zien dat methylfenidaat een (direct) negatief effect heeft op slaapkwaliteit (Corkum, Panton, Ironside, MacPherson, & Williams, 2008; Schwartz et al., 2004). Voor deelname aan het huidige onderzoek was het daarom nodig dat kinderen met ADHD medicatievrij waren gedurende de meting van slaap. Deze aanpak heeft er mogelijk aan bijgedragen dat er in het huidige onderzoek geen slaapproblemen werden gevonden bij kinderen met ADHD. De resultaten impliceren dat het gebruik van methylfenidaat tijdens metingen van slaap in eerder onderzoek een verstorende werking kan hebben gehad, waardoor mogelijk ten onrechte werd geconcludeerd dat slaapproblemen aan ADHD gerelateerd zijn (Yoon, Jain, & Shapiro, 2012). Verder werden in het huidige onderzoek interacties gevonden tussen ADHD-symptomen enerzijds en internaliserende en externaliserende problemen anderzijds in relatie tot slaapproblemen. Dit impliceert dat comorbide psychiatrische stoornissen mogelijk de relatie tussen ADHD en slaapproblemen beïnvloeden. Vermoedelijk geldt hetzelfde voor de relatie tussen ADHD enerzijds en sociale problemen en onderpresteren op school anderzijds. Mogelijk zijn er factoren die kenmerkend zijn voor ADHD (waaronder comorbide psychiatrische stoornissen) die het risico op sociale problemen en onderpresteren op school bij kinderen met ADHD verhogen. Het zou kunnen dat sociale problemen bij ADHD worden gemedieerd of gemodereerd door comorbide ASS (Van der Meer et al., 2012) of door comorbide externaliserend gedrag (Becker, Luebke, & Langberg, 2012). Onderpresteren op school wordt mogelijk gemedieerd of gemodereerd door een lage SES (Sjöwall, Bohlin, Rydell, & Thorell, 2015). De resultaten uit **hoofdstuk 4** laten zien dat neurocognitieve profielen geen mediërende of modererende rol lijken te spelen in de relaties tussen ADHD en sociale problemen en tussen ADHD en onderpresteren op school. Dit benadrukt dat er meer onderzoek nodig is naar andere factoren dan neurocognitieve deficiënties die de relatie tussen ADHD

en sociaal en schools functioneren verklaren. Toekomstig onderzoek kan bijvoorbeeld gericht worden op omgevingsfactoren, zoals familie- en ouderfactoren (Becker et al., 2012), waardoor mogelijk ontdekt wordt welke factoren het risico op sociale problemen en onderpresteren op school bij kinderen met ADHD verhogen. Op deze manier kan er tijdig gesignaleerd worden welke kinderen met ADHD een verhoogd risico lopen op (meerdere) andere problemen die belemmerend zijn in het dagelijks leven.

De resultaten uit dit proefschrift benadrukken verder opnieuw de heterogeniteit van ADHD. De resultaten uit **hoofdstuk 4** laten bijvoorbeeld zien dat er meerdere neurcognitieve subgroepen in de ADHD-populatie te onderscheiden zijn, waarbij elke subgroep een ander profiel van neurocognitieve sterktes en zwaktes laat zien. Verder werd in **hoofdstuk 4 en 5** grote variantie binnen de ADHD-groep gevonden op uiteenlopende domeinen, waaronder op het gebied van ADHD-symptomen, externaliserend gedrag, internaliserend gedrag, ASS-symptomen, slaapproblemen, schools functioneren en sociaal functioneren. Deze variantie benadrukt de grote individuele verschillen tussen kinderen met ADHD. Waar sommige kinderen uit de ADHD-groep slechts op een domein problemen ondervonden, hadden andere kinderen met ADHD te maken met een scala aan problemen in verschillende domeinen. De grote heterogeniteit binnen ADHD nodigt uit om bij het behandelen van kinderen met ADHD voor maatwerk te kiezen. Klinische richtlijnen stellen echter een standaard benadering voor de behandeling van kinderen met ADHD voor (e.g., American Academy of Pediatrics, 2011). Behandeling met stimulantia is bijvoorbeeld de behandeling van eerste keuze bij kinderen met ernstige ADHD-symptomen. Er is echter een grote groep kinderen met ADHD bij wie behandeling met methylfenidaat niet effectief is (10 procent), of bij wie dergelijke medicamenteuze behandeling niet effectiever dan placebo is (een aanvullende groep van 13 procent) (Greenhill et al., 2001; Vitiello et al., 2001). Bovendien is er bewijs voor idiosyncratische dosis-responscurves voor methylfenidaat (Greenhill et al., 2001), waarbij voor elk individu de dosis-responscurve andere vormen aan kan nemen; een hogere dosis leidt niet bij alle kinderen tot een grotere reductie in symptomen (Konrad, Günther, Heinzel-Gutenbrunner, & Herpertz-Dahlmann, 2005). De effecten van methylfenidaat kunnen ook verschillen tussen uitkomst domeinen. Een bepaalde dosering is dan bijvoorbeeld het effectiefst voor het beperken van impulsiviteit, terwijl een andere dosering het effectiefst is voor het beperken van concentratieproblemen (Konrad et al., 2005). Kortom, medicamenteuze behandeling van kinderen met ADHD zou daarom op het individu moeten worden afgestemd en de effectiviteit zou per kind

APPENDIX

moeten worden gemeten. Het is bijvoorbeeld aan te raden om gebruik te maken van dubbelblinde placebogecontroleerde titratie wanneer behandeling met stimulantia wordt voorgeschreven voor kinderen met ADHD (MTA Cooperative Group, 1999). Deze vorm van titratie maakt het mogelijk om te ontdekken bij welke kinderen methylfenidaat niet werkt of niet beter werkt dan placebo. Het maakt het tevens mogelijk om op objectieve wijze de optimale dosering per kind te bepalen.

Voor andere behandelmethodes voor ADHD is maatwerk eveneens geboden, waarbij het raadzaam is om verder te onderzoeken welke kinderen met ADHD het meest gebaat zijn bij een bepaalde interventie. Onderzoek heeft bijvoorbeeld aangetoond dat comorbide angstproblemen bij kinderen met ADHD de behandeluitkomst beïnvloeden, waarbij kinderen met angststoornissen relatief beter reageerden op gedragstherapie dan kinderen zonder angststoornis (MTA Cooperative Group, 1999). Behandelaren zouden daarom een andere benadering kunnen kiezen voor kinderen met ADHD en angstproblematiek dan voor kinderen met ADHD zonder angststoornis (Hinshaw, 2007). Maatwerk op het gebied van behandeling van kinderen met ADHD kan de behandeluitkomsten verbeteren. Op dit moment is er echter te weinig wetenschappelijk bewijs aanwezig om klinische richtlijnen voor de behandeling van ADHD te specificeren op basis van individuele kenmerken van kinderen. Er is daarom meer onderzoek nodig om te bepalen welke factoren een mediërend of modererend effect hebben op behandeluitkomsten bij kinderen met ADHD, wat nodig is om meer zicht te krijgen op wanneer maatwerk wenselijk is.

De heterogeniteit in ADHD roept er daarnaast toe op om de diagnostische procedures bij kinderen uit te breiden. Het is raadzaam om tijdens de diagnostiek een brede screening van bijkomende problemen te verrichten wanneer er een vermoeden is van ADHD bij kinderen. Het gebruik van screeningsinstrumenten waarmee meerdere psychiatrische stoornissen en beperkingen in het dagelijks leven worden uitgevraagd, kan ertoe leiden dat eerder wordt gesignaleerd of een kind met ADHD een verhoogd risico heeft op het ontwikkelen van ernstige problemen.

ONDERZOEKSAGENDA

De resultaten van dit proefschrift zijn voornamelijk nulbevindingen en sluiten daarmee sommige onderzoeksrichtingen op het gebied van de etiologie van ADHD en de behandeling van ADHD-symptomen uit. Tegelijkertijd roepen de resultaten nieuwe onderzoeksvragen op en wijzen ze op het belang van verder onderzoek.

In **hoofdstuk 2 en 3** wordt getoetst of aminozuurafwijkingen gerelateerd zijn aan ADHD bij kinderen. Een van de mogelijke oorzaken van afwijkende aminozuurconcentraties in het bloed kan een verlaagde inname van eiwit, folaat of vitamine B12 zijn. Het feit dat de ADHD-groep geen afwijkende aminozuurconcentraties heeft, kan daarom deels verklaard worden doordat er geen voedingstekorten zijn in de ADHD-groep. Dit roept de vraag op of afwijkende aminozuurconcentraties wel zouden voorkomen bij ondervoede kinderen met ADHD. Verlaagde inname van eiwit, folaat en vitamine B12 is aannemelijker bij kinderen met een lage SES. Het is daarom aan te raden om verder onderzoek te doen naar het effect van voedingstekorten op ADHD voor kinderen met een lage SES (Liu & Raine, 2006). Aangezien de huidige steekproef slechts een kleine subgroep kinderen met een lage SES bevatte ($n=14$), was het statistisch gezien niet verantwoord om de effecten van een lage SES op voeding en op aminozuurconcentraties te onderzoeken. Vermoedelijk zijn in een steekproef van kinderen met ADHD en een lage SES de effecten van voedingstekorten op ADHD groter dan de effecten die reeds gevonden zijn voor sommige voedingsstoffen zoals zink (Toren et al., 1996), folaat (Durá-Travé & Gallinas-Victoriano, 2014), ijzer (Konofal et al., 2004) en omega-6-vetzuren (Ng et al., 2009). Wanneer er specifieke tekorten aan voedingsstoffen worden gevonden bij kinderen met ADHD en een lage SES, biedt dit aanleiding om de effecten van voedingsinterventies bij deze kinderen te onderzoeken. Mogelijk is behandeling met voedingssupplementen op basis van multivitaminen, mineralen of vetzuren effectiever voor kinderen met ADHD die tekorten aan voedingsstoffen hebben (Hurt et al., 2011).

Een andere richting voor nieuw onderzoek is de focus op effecten van prenatale voedingstekorten, omdat voedingstekorten naar verwachting een sterker nadelig effect hebben in een vroeg stadium van de prenatale ontwikkeling. In een recent onderzoek werden bijvoorbeeld de negatieve effecten getoond van lage prenatale folaatconcentraties op hersenvolume, taal, leren/geheugen en visuospatieële verwerking bij kinderen zes tot acht jaar later (Ars et al., 2016). Een dergelijke onderzoekslijn kan

APPENDIX

ook meer inzicht bieden in de relatie tussen lage SES en ADHD. Veel onderzoeken hebben aangetoond dat lage SES een risicofactor is voor ADHD (Willcutt, 2012). Het is echter onduidelijk welke factoren die gerelateerd zijn aan een lage positie op de maatschappelijke ladder bijdragen aan de ontwikkeling van ADHD. Er wordt gesuggereerd dat een lage SES samenhangt met beperkte prenatale voeding en een verhoogde pre- en postnatale blootstelling aan giftige stoffen, wat een negatief effect kan hebben op de hersenontwikkeling van kinderen (Nigg & Craver, 2014). Het is daarom aan te raden om een longitudinaal onderzoek te verrichten naar de effecten van voedingstekorten bij zwangere vrouwen, in samenhang met lage SES, op het latere gedragsmatige functioneren van kinderen.

Voor toekomstig onderzoek naar voedingsinterventies voor ADHD is het raadzaam om uit te gaan van een degelijke onderbouwing voor de desbetreffende interventie, waarbij een gedegen theoretisch kader wordt gehanteerd ten aanzien van de werkingsmechanismen die ten grondslag liggen aan de veronderstelde effecten van de interventie. Een dergelijke theorie ten aanzien van het werkingsmechanisme is cruciaal om te begrijpen waarom een interventie een positieve werking heeft en voor wie de behandeling het meest passend is. Bij voedingsinterventies voor ADHD kunnen zulke theorieën worden gebaseerd op voedingstekorten bij kinderen met ADHD, wanneer de interventie bestaat uit voedingssupplementen. Theorieën kunnen ook gebaseerd zijn op allergische reacties van kinderen met ADHD op bepaalde voedingsstoffen die voorkomen in natuurlijke producten (zoals eieren of noten) of op kunstmatige voedingsstoffen (waaronder voedingskleurstoffen), wanneer de interventie bestaat uit een dieet. Het oorspronkelijke plan voor dit proefschrift was om de focus te leggen op de behandel-effecten van nicotinamide (deel van vitamine B3) voor kinderen met ADHD die een tryptofaandeficiëntie hebben. De belangrijkste assumpties voor een gerandomiseerd onderzoek met nicotinamidesupplementen zijn dat (a) een significante subgroep kinderen met ADHD verlaagde tryptofaanconcentraties heeft en (b) nicotinamidesupplementen een positief effect hebben op de opname en het transport van tryptofaan, wat kan resulteren in een verhoging van tryptofaanconcentraties in het bloed. Gedurende de voorbereiding van het onderzoeksprotocol werd duidelijk dat er onvoldoende theoretische onderbouwing was voor zowel een tryptofaandeficiëntie bij kinderen met ADHD, als voor het effect van nicotinamidesupplementen op de opname en het transport van tryptofaan. Aangezien er in de bestaande literatuur inconsistent bewijs is voor een tryptofaandeficiëntie bij kinderen met ADHD, werd besloten om in een zorgvuldig

opgezet onderzoek de assumptie van afwijkingen in tryptofaanconcentraties in het bloed van kinderen met ADHD te toetsen. Toen de resultaten aantoonde dat hier geen sprake van was (zie **hoofdstuk 2**), werd er geen verder onderzoek verricht naar de effectiviteit van nicotinamidesupplementen. Dit proefschrift illustreert hiermee dat het waardevol is om de assumpties die onderliggend zijn aan een innovatief interventieonderzoek te toetsen, voordat er een groot gerandomiseerd onderzoek plaatsvindt. Ook voor huidige voedingsinterventies voor ADHD, waaronder eliminatiediëten, zou het interessant zijn om de assumpties die onderliggend zijn aan de werkingsmechanismen te toetsen. Het is bijvoorbeeld niet waarschijnlijk dat allergische reacties een verklaring vormen voor de effectiviteit van eliminatiediëten (Pelsser, 2011), wat de vraag oproept welke factoren de effectiviteit wel kunnen verklaren. Zonder een gedegen theoretisch kader worden alternatieve verklaringen voor positieve effecten meer plausibel, waaronder een gekleurde perceptie van ouders (Sonuga-Barke et al., 2013). Het is aannemelijk dat ouders de effecten van een interventie overschatten wanneer zij deelnemen aan een interventie die een grote investering van deelnemers en hun ouders vraagt.

Een laatste suggestie voor vervolgonderzoek is om de predictieve validiteit van neurocognitieve deficiënties te toetsen. Hoewel de resultaten uit **hoofdstuk 4** laten zien dat kinderen met ADHD over het algemeen een zwakker neurocognitief functioneren vertonen dan kinderen zonder ontwikkelingsstoornis, lijkt het er niet op dat deze deficiënties een mediërende rol spelen in de relatie tussen ADHD en huidige problematiek op het gebied van externaliserend gedrag, schools presteren en sociaal functioneren. Daarnaast biedt neurocognitief functioneren slechts in beperkte mate predictieve validiteit voor persistentie van ADHD (Van Lieshout, Luman, Buitelaar, Rommelse, & Oosterlaan, 2013) en is er geen bewijs voor de predictieve validiteit van neurocognitief functioneren voor het ontstaan van rookverslaving of middelenmisbruik later in het leven van individuen met ADHD (Groenman et al., 2015). Het is daarom de vraag of het zinvol is om in de klinische praktijk neurocognitieve testen af te nemen, wat veel tijd in beslag kan nemen. Er wordt gesteld dat kinderen met ADHD over hun neurocognitieve beperkingen heen groeien, omdat problemen in het executief functioneren die bij hen werden gevonden, later niet meer zichtbaar waren toen diezelfde kinderen adolescenten waren (Thissen et al., 2014). Het is mogelijk dat er een subgroep kinderen met ADHD is die de neurocognitieve deficiënties die zij gedurende de kindertijd hebben ervaren ook later in het leven blijven ervaren. In een recent onderzoek werd getoond dat ook bij volwassenen verschillende neurocognitieve profielen

APPENDIX

kunnen worden onderscheiden, waarbij de personen met ADHD per profiel slechter presteren op sommige neurocognitieve maten dan personen zonder ADHD (Mostert et al., 2015). Helaas werd in het desbetreffende onderzoek niet bekeken in hoeverre de verschillende neurocognitieve profielen bij volwassenen met ADHD gerelateerd waren aan beperkingen in het dagelijks leven. Het is aan te raden om de predictieve validiteit van neurocognitieve profielen verder te onderzoeken met een longitudinaal onderzoek. Indien blijkt dat bepaalde neurocognitieve profielen het risico op toekomstig onderpresteren op school verhogen, kan dit meer inzicht bieden in welke specifieke neurocognitieve zwaktes aangepakt zouden kunnen worden bij cognitieve interventies en welke kinderen het meeste baat hebben bij dergelijke interventies. Tot op heden lijken interventies gericht op cognitieve functies niet te resulteren in effecten op schools functioneren bij kinderen met ADHD (Rapport, Orban, Kofler, & Friedman, 2013). Het is mogelijk dat wanneer de cognitieve interventies gericht zijn op de neurocognitieve domeinen waarin sommige subgroepen van kinderen met ADHD het zwakst presteren, de effecten op het neurocognitief functioneren groter zijn en dat de effecten ook zichtbaar worden in het schools presteren. Op die manier zou de predictieve validiteit van neurocognitieve profielen de rol van neurocognitieve testen bij de diagnostiek van kinderen met ADHD rechtvaardigen.

REFERENTIES

- Albrecht, J., Garbade, S.F., & Burgard, P. (2009). Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(3), 414-421.
- American Academy of Pediatrics. (2011). ADHD: Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*, 128(5), 1007-1022.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition*. Arlington: American Psychiatric Association.
- Ars, C., Nijs, I., Marroun, H., Muetzel, R., Schmidt, M., Steenweg-de Graaff, J., . . . Steegers, E. (2016). Prenatal folate, homocysteine and vitamin B12 levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: The Generation R Study. *British Journal of Nutrition*. doi:10.1017/S0007114515002081.
- Baker, G.B., Bornstein, R.A., Rouget, A.C., Ashton, S.E., Van Muyden, J.C., & Coutts, R.T. (1991). Phenylethylaminergic mechanisms in attention-deficit disorder. *Biological Psychiatry*, 29(1), 15-22.
- Banerjee, T.D., Middleton, F., & Faraone, S.V. (2007). Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatrica*, 96(9), 1269-1274.
- Barkley, R.A. (1997). *ADHD and the nature of self-control*. New York: The Guilford Press.
- Becker, S.P., Luebke, A.M., & Langberg, J.M. (2012). Co-occurring mental health problems and peer functioning among youth with attention-deficit/hyperactivity disorder: A review and recommendations for future research. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 15(4), 279-302.
- Bornstein, R.A., Baker, G.B., Carroll, A., King, G., Wong, J.T., & Douglass, A.B. (1990). Plasma amino acids in attention deficit disorder. *Psychiatry Research*, 33(3), 301-306.
- Buitelaar, J.K., Van der Wees, M., Swaab-Barneveld, H., & Van der Gaag, R.J. (1999). Verbal memory and performance IQ predict theory of mind and emotion recognition ability in children with autistic spectrum disorders and in psychiatric control children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40(6), 869-881.
- Castellanos, F.X., & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: The search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(8), 617-628.

APPENDIX

- Chace, D.H., Sherwin, J.E., Hillman, S.L., Lorey, F., & Cunningham, G.C. (1998). Use of phenylalanine-to-tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry to improve newborn screening for phenylketonuria of early discharge specimens collected in the first 24 hours. *Clinical Chemistry*, 44(12), 2405-2409.
- Comings, D.E. (1990). Blood serotonin and tryptophan in Tourette syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 36(4), 418-430.
- Corkum, P., Panton, R., Ironside, S., MacPherson, M., & Williams, T. (2008). Acute impact of immediate release methylphenidate administered three times a day on sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Pediatric Psychology*, 33(4), 368-379.
- Corkum, P., Tannock, R., & Moldofsky, H. (1998). Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 37(6), 637-646.
- Cortese, S., Faraone, S.V., Konofal, E., & Lecendreux, M. (2009). Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: Meta-analysis of subjective and objective studies. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 48(9), 894-908.
- Costello, E.J., Mustillo, S., Erkanli, A., Keeler, G., & Angold, A. (2003). Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Archives of General Psychiatry*, 60(8), 837-844.
- De Crescenzo, F., Licchelli, S., Ciabattini, M., Menghini, D., Armando, M., Alfieri, P., . . . Foti, F. (2016). The use of actigraphy in the monitoring of sleep and activity in ADHD: A meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 26, 9-20.
- Del Campo, N., Chamberlain, S.R., Sahakian, B.J., & Robbins, T.W. (2011). The roles of dopamine and noradrenaline in the pathophysiology and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 69(12), e145-e157.
- Dias, V.V., Brissos, S., Cardoso, C., Andreazza, A.C., & Kapczinski, F. (2009). Serum homocysteine levels and cognitive functioning in euthymic bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 113(3), 285-290.
- Durá-Travé, T., & Gallinas-Victoriano, F. (2014). Caloric and nutrient intake in children with attention deficit hyperactivity disorder treated with extended-release methylphenidate: Analysis of a cross-sectional nutrition survey. *Journal of the Royal Society of Medicine Open*, 5(2), 1-7.
- Fair, D.A., Bathula, D., Nikolas, M.A., & Nigg, J.T. (2012). Distinct neuropsychological subgroups in typically developing youth inform heterogeneity in children with ADHD. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(17), 6769-6774.

- Faraone, S.V., Asherson, P., Banaschewski, T., Biederman, J., Buitelaar, J. K., Ramos-Quiroga, J.A., . . . Franke, B. (2015). Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 1-23.
- Faraone, S.V., Bonvicini, C., & Scassellati, C. (2014). Biomarkers in the diagnosis of ADHD – Promising directions. *Current Psychiatry Reports*, 16(11), 1-20.
- Faraone, S.V., Perlis, R.H., Doyle, A.E., Smoller, J.W., Goralnick, J.J., Holmgren, M.A., & Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1313-1323.
- Fingerhut, R., & Olgemöller, B. (2009). Newborn screening for inborn errors of metabolism and endocrinopathies: An update. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 393(5), 1481-1497.
- Ford, A.H., Flicker, L., Singh, U., Hirani, V., & Almeida, O.P. (2013). Homocysteine, depression and cognitive function in older adults. *Journal of Affective Disorders*, 151(2), 646-651.
- Garcia, A., & Zanibbi, K. (2004). Homocysteine and cognitive function in elderly people. *Canadian Medical Association Journal*, 171(8), 897-904.
- Ghanizadeh, A., Sayyari, Z., & Mohammadi, M.R. (2013). Effect of methylphenidate and folic acid on ADHD symptoms and quality of life and aggression: A randomized double blind placebo controlled clinical trial. *Iranian Journal of Psychiatry*, 8(3), 108.
- Gillberg, C., Gillberg, I.C., Rasmussen, P., Kadesjö, B., Söderström, H., Råstam, M., . . . Niklasson, L. (2004). Co-existing disorders in ADHD—implications for diagnosis and intervention. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 13(1), i80-i92.
- Greenhill, L.L., Swanson, J.M., Vitiello, B., Davies, M., Clevenger, W., Wu, M., . . . Conners, C.K. (2001). Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: The MTA titration trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 40(2), 180-187.
- Groenman, A.P., Oosterlaan, J., Greven, C.U., Vuijk, P.J., Rommelse, N., Franke, B., . . . Faraone, S.V. (2015). Neurocognitive predictors of substance use disorders and nicotine dependence in ADHD probands, their unaffected siblings, and controls: A 4-year prospective follow-up. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(5), 521-529.
- Held, P.K., White, L., & Pasquali, M. (2011). Quantitative urine amino acid analysis using liquid chromatography tandem mass spectrometry and aTRAQ® reagents. *Journal of Chromatography B*, 879(26), 2695-2703.
- Herba, C.M., Landau, S., Russell, T., Ecker, C., & Phillips, M.L. (2006). The development of emotion-processing in children: Effects of age, emotion, and intensity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(11), 1098-1106.

APPENDIX

- Herba, C.M., & Phillips, M. (2004). Annotation: Development of facial expression recognition from childhood to adolescence: Behavioural and neurological perspectives. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(7), 1185-1198.
- Hills, P.J., & Lewis, M.B. (2011). The own-age face recognition bias in children and adults. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 64(1), 17-23.
- Hinshaw, S.P. (2007). Moderators and mediators of treatment outcome for youth with ADHD: Understanding for whom and how interventions work. *Ambulatory Pediatrics*, 7(1), 91-100.
- Hoshino, Y., Ohno, Y., & Yamamoto, T. (1985). Plasma free tryptophan concentration in children with attention deficit disorder. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica*, 39(4), 531-536.
- Hurt, E.A., Arnold, L.E., & Lofthouse, N. (2011). Dietary and nutritional treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder: Current research support and recommendations for practitioners. *Current Psychiatry Reports*, 13(5), 323-332.
- Jensen, P.S., Martin, D., & Cantwell, D.P. (1997). Comorbidity in ADHD: Implications for research, practice, and DSM-V. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(8), 1065-1079.
- Jung, B., & Adeli, K. (2009). Clinical laboratory reference intervals in pediatrics: The CALIPER initiative. *Clinical Biochemistry*, 42(16), 1589-1595.
- Kand'ár, R., & Žáková, P. (2009). Determination of phenylalanine and tyrosine in plasma and dried blood samples using HPLC with fluorescence detection. *Journal of Chromatography B*, 877(30), 3926-3929.
- Konofal, E., Lecendreux, M., Arnulf, I., & Mouren, M.-C. (2004). Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 158(12), 1113-1115.
- Konrad, K., Günther, T., Heinzel-Gutenbrunner, M., & Herpertz-Dahlmann, B. (2005). Clinical evaluation of subjective and objective changes in motor activity and attention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in a double-blind methylphenidate trial. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology*, 15(2), 180-190.
- Lawrence, K., Campbell, R., & Skuse, D. (2015). Age, gender, and puberty influence the development of facial emotion recognition. *Frontiers in Psychology*. doi:10.3389/fpsyg.2015.00761.
- Lepage, N., Li, D., Kavsak, P.A., Bamforth, F., Callahan, J., Dooley, K., & Potter, M. (2006). Incomplete pediatric reference intervals for the management of patients with inborn errors of metabolism. *Clinical Biochemistry*, 39(6), 595-599.
- Lepage, N., McDonald, N., Dallaire, L., & Lambert, M. (1997). Age-specific distribution of plasma amino acid concentrations in a healthy pediatric population. *Clinical Chemistry*, 43(12), 2397-2402.

- Liu, J., & Raine, A. (2006). The effect of childhood malnutrition on externalizing behavior. *Current Opinion in Pediatrics*, 18(5), 565-570.
- Loe, I.M., & Feldman, H.M. (2007). Academic and educational outcomes of children with ADHD. *Journal of Pediatric Psychology*, 32(6), 643-654.
- Mancini, G., Agnoli, S., Baldaro, B., Ricci Bitti, P.E., & Surcinelli, P. (2013). Facial expressions of emotions: Recognition accuracy and affective reactions during late childhood. *Journal of Psychology*, 147(6), 599-617.
- Mattson, M.P., & Shea, T.B. (2003). Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends in Neurosciences*, 26(3), 137-146.
- McClure, E.B. (2000). A meta-analytic review of sex differences in facial expression processing and their development in infants, children, and adolescents. *Psychological Bulletin*, 126(3), 424-453.
- McQuade, J.D., & Hoza, B. (2008). Peer problems in attention deficit hyperactivity disorder: Current status and future directions. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 14(4), 320-324.
- Mostert, J.C., Hoogman, M., Onnink, A.M.H., Van Rooij, D., Von Rhein, D., Van Hulzen, K.J., . . . Norris, D.G. (2015). Similar subgroups based on cognitive performance parse heterogeneity in adults with ADHD and healthy controls. *Journal of Attention Disorders*. doi:10.1177/1087054715602332.
- MTA Cooperative Group. (1999). Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: The Multimodal Treatment Study of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 56(12), 1088-1096.
- Mullane, J.C., Corkum, P.V., Klein, R.M., & McLaughlin, E. (2009). Interference control in children with and without ADHD: A systematic review of Flanker and Simon task performance. *Child Neuropsychology*, 15(4), 321-342.
- Nemzer, E.D., Arnold, L.E., Votolato, N.A., & McConnell, H. (1986). Amino acid supplementation as therapy for attention deficit disorder. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 25(4), 509-513.
- Ng, K.-H., Meyer, B.J., Reece, L., & Sinn, N. (2009). Dietary PUFA intakes in children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms. *British Journal of Nutrition*, 102(11), 1635-1641.
- Nigg, J.T., & Craver, L. (2014). Commentary: ADHD and social disadvantage: An inconvenient truth? – A reflection on Russell et al. (2014) and Larsson et al. (2014). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55(5), 446-447.
- Nowicki, S., & Mitchell, J. (1998). Accuracy in identifying affect in child and adult faces and voices and social competence in preschool children. *Genetic, Social, and General Psychology Monographs*, 124(1), 39-60.

APPENDIX

- Oades, R.D. (2008). Dopamine–serotonin interactions in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Progress in Brain Research*, 172, 543-565.
- Oades, R.D. (2010). The role of serotonin in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). In C.P. Müller & B.L. Jacobs (Eds.), *Handbook of the behavioral neurobiology of serotonin* (pp. 565-584). London: Elsevier.
- Oades, R.D., Dauvermann, M.R., Schimmelmann, B.G., Schwarz, M.J., & Myint, A.M. (2010). Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: S100B, cytokines and kynurenine metabolism - effects of medication. *Behavioral and Brain Functions*, 6(29), 1-14.
- Paşca, S.P., Nemeş, B., Vlase, L., Gagy, C.E., Dronca, E., Miu, A.C., & Dronca, M. (2006). High levels of homocysteine and low serum paraoxonase 1 arylesterase activity in children with autism. *Life Sciences*, 78(19), 2244-2248.
- Patel, K., & Curtis, L.T. (2007). A comprehensive approach to treating autism and attention-deficit hyperactivity disorder: A prepilot study. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 13(10), 1091-1098.
- Pelsser, L.M.J. (2011). *ADHD, a food-induced hypersensitivity syndrome: In quest of a cause*. Enschede: Ipskamp Drukkers.
- Proietti, V., Macchi Cassia, V., & Mondloch, C.J. (2015). The own-age face recognition bias is task dependent. *British Journal of Psychology*, 106(3), 446-467.
- Puig-Alcaraz, C., Fuentes-Albero, M., Calderón, J., Garrote, D., & Cauli, O. (2015). Increased homocysteine levels correlate with the communication deficit in children with autism spectrum disorder. *Psychiatry Research*, 229(3), 1031–1037.
- Rapport, M.D., Orban, S.A., Kofler, M.J., & Friedman, L.M. (2013). Do programs designed to train working memory, other executive functions, and attention benefit children with ADHD? A meta-analytic review of cognitive, academic, and behavioral outcomes. *Clinical Psychology Review*, 33(8), 1237-1252.
- Rashed, M.S., Bucknall, M.P., Little, D., Awad, A., Jacob, M., Alamoudi, M., . . . Ozand, P.T. (1997). Screening blood spots for inborn errors of metabolism by electrospray tandem mass spectrometry with a microplate batch process and a computer algorithm for automated flagging of abnormal profiles. *Clinical Chemistry*, 43(7), 1129-1141.
- Refsum, H., Grindflek, A.W., Ueland, P.M., Fredriksen, Å., Meyer, K., Ulvik, A., . . . Kase, B.F. (2004). Screening for serum total homocysteine in newborn children. *Clinical Chemistry*, 50(10), 1769-1784.

- Reimherr, F.W., Wender, P., Wood, D., & Ward, M. (1987). An open trial of L-tyrosine in the treatment of attention deficit disorder, residual type. *American Journal of Psychiatry*, 144(8), 1071-1073.
- Rodger, H., Vizioli, L., Ouyang, X., & Caldara, R. (2015). Mapping the development of facial expression recognition. *Developmental Science*, 18(6), 926-939.
- Scassellati, C., Bonvicini, C., Faraone, S.V., & Gennarelli, M. (2012). Biomarkers and attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analyses. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(10), 1003-1019.
- Schwartz, G., Amor, L.B., Grizenko, N., Lageix, P., Baron, C., Boivin, D.B., & Joober, R. (2004). Actigraphic monitoring during sleep of children with ADHD on methylphenidate and placebo. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 43(10), 1276-1282.
- Shaw, P., Stringaris, A., Nigg, J., & Leibenluft, E. (2014). Emotion dysregulation in attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 171(3), 276-293.
- Singh, I., & Rose, N. (2009). Biomarkers in psychiatry. *Nature*, 460(7252), 202-207.
- Sjöwall, D., Bohlin, G., Rydell, A.-M., & Thorell, L.B. (2015). Neuropsychological deficits in preschool as predictors of ADHD symptoms and academic achievement in late adolescence. *Child Neuropsychology*, 23(1), 111-128.
- Sonuga-Barke, E.J., Brandeis, D., Cortese, S., Daley, D., Ferrin, M., Holtmann, M., . . . Döpfner, M. (2013). Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *American Journal of Psychiatry*, 170(3), 275-289.
- Tamm, L., Narad, M.E., Antonini, T.N., O'Brien, K.M., Hawk Jr, L.W., & Epstein, J.N. (2012). Reaction time variability in ADHD: A review. *Neurotherapeutics*, 9(3), 500-508.
- Teunissen, C.E., van Boxtel, M.P., Jolles, J., de Vente, J., Vreeling, F., Verhey, F., . . . Blom, H.J. (2005). Homocysteine in relation to cognitive performance in pathological and non-pathological conditions. *Clinical Chemical Laboratory Medicine*, 43(10), 1089-1095.
- Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O., & Langley, K. (2013). Practitioner review: What have we learnt about the causes of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(1), 3-16.
- Thissen, A., Rommelse, N., Hoekstra, P., Hartman, C., Heslenfeld, D., Luman, M., . . . Buitelaar, J. (2014). Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and executive functioning in affected and unaffected adolescents and their parents: Challenging the endophenotype construct. *Psychological Medicine*, 44(4), 881-892.

APPENDIX

- Thomas, L.A., De Bellis, M.D., Graham, R., & LaBar, K.S. (2007). Development of emotional facial recognition in late childhood and adolescence. *Developmental Science*, 10(5), 547-558.
- Toren, P., Eldar, S., Sela, B.-A., Wolmer, L., Weitz, R., Inbar, D., . . . Laor, N. (1996). Zinc deficiency in attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 40(12), 1308-1310.
- Van Beynum, I.M., Den Heijer, M., Thomas, C.M., Afman, L., Oppenraay-van Emmerzaal, D., & Blom, H.J. (2005). Total homocysteine and its predictors in Dutch children. *American Journal of Clinical Nutrition*, 81(5), 1110-1116.
- Van der Meer, J.M., Oerlemans, A.M., Van Steijn, D.J., Lappenschaar, M.G., De Sonnevile, L.M., Buitelaar, J.K., & Rommelse, N.N. (2012). Are autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder different manifestations of one overarching disorder? Cognitive and symptom evidence from a clinical and population-based sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(11), 1160-1172.
- Van Hulst, B., De Zeeuw, P., & Durston, S. (2015). Distinct neuropsychological profiles within ADHD: A latent class analysis of cognitive control, reward sensitivity and timing. *Psychological Medicine*, 45, 735-745.
- Van Lieshout, M., Luman, M., Buitelaar, J., Rommelse, N., & Oosterlaan, J. (2013). Does neurocognitive functioning predict future or persistence of ADHD? A systematic review. *Clinical Psychology Review*, 33(4), 539-560.
- Venta, R., Prieto, B., & Alvarez, F.V. (2002). Regression-based reference limits for urinary amino acids in a pediatric population. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 40(4), 383-390.
- Vitiello, B., Severe, J.B., Greenhill, L.L., Arnold, L.E., Abikoff, H.B., Bukstein, O.G., . . . Hinshaw, S.P. (2001). Methylphenidate dosage for children with ADHD over time under controlled conditions: Lessons from the MTA. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 40(2), 188-196.
- Willcutt, E.G. (2012). The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Neurotherapeutics*, 9(3), 490-499.
- Willcutt, E.G., Doyle, A.E., Nigg, J.T., Faraone, S.V., & Pennington, B.F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Biological Psychiatry*, 57(11), 1336-1346.
- Wood, D.R., Reimherr, F.W., & Wender, P.H. (1985). Treatment of attention deficit disorder with DL-phenylalanine. *Psychiatry Research*, 16(1), 21-26.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Yoon, S.Y.R., Jain, U., & Shapiro, C. (2012). Sleep in attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults: Past, present, and future. *Sleep Medicine Reviews*, 16(4), 371-388.

Zametkin, A.J., Karoum, F., Rapoport, J.L., Brown, G.L., & Wyatt, R.J. (1984). Phenylethylamine excretion in attention deficit disorder. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 23(3), 310-314.

Zytkovicz, T.H., Fitzgerald, E.F., Marsden, D., Larson, C.A., Shih, V.E., Johnson, D.M., . . . Grady, G.F. (2001). Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: A two-year summary from the New England newborn screening program. *Clinical Chemistry*, 47(11), 1945-1955.